

число карточек, изучаемых в течение дня, и время, за которое необходимо определить лекарственное вещество, формула которого приведена на карточке. В настоящее время созданы и используются карточки Anki для двух учебных модулей: «Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему» и «Холинергические, адренергические, серотонинергические, гистаминергические лекарственные средства и ингибиторы протонной помпы». В дальнейшем планируется разработать такие карточки для всех программных лекарственных средств, изучаемых на 4 курсе.

**Выводы.** Разработаны учебно-методические материалы, позволяющие повысить эффективность запоминания информации о лекарственных средствах и улучшить качество подготовки будущих провизоров.

#### **Литература:**

1. Дистанционное обучение: опыт организации, проблемы и пути решения / В. П. Дейкало [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 156–159.
2. Еремеева, Г. Р. Метод интервальных повторений при изучении иностранного языка / Г. Р. Еремеева, А. Р. Баранова // Бюл. науки и практики. – 2016. – № 7. – С. 294–298.
3. Persky, A. M. A snapshot of student study strategies across a professional pharmacy curriculum: Are students using evidence-based practice? / A. M. Persky, S. L. Hudson // Currents in Pharmacy Teaching and Learning. – 2016. – N 8. – P. 141–147.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ PH-НЕЗАВИСИМЫХ ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ РАНОЛАЗИНА**

*Климашевич В. Б.<sup>1</sup>, Насенникова Е. Е.<sup>1</sup>, Гудович В. В.<sup>1</sup>,  
Казючиц О. А.<sup>1</sup>, Жебеняев А. И.<sup>2</sup>*

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»<sup>1</sup>  
УО «Витебский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>

**Актуальность.** В индустриально развитых странах число больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) постоянно возрастает. Согласно данным Всемирной организации здоровья за 2015 год: ИБС является самой распространённой причиной смертности в мире [1].

В ходе многочисленных клинических исследований ранолазин продемонстрировал антиангинальную и антиишемическую эффективность. Ранолазин является представителем нового класса препаратов — ингибиторов натриевых каналов. Ранолазин модулирует метаболические

процессы миокарда. Преимущество использования ранолазина заключается в том, что он не оказывает воздействия на гемодинамические показатели сердца [2].

Оригинальное лекарственное средство (ЛС) «Ранекса» обеспечивает пролонгированное высвобождение ранолазина за счет содержания в рецептуре таблетки комбинации рН-зависимого и рН-независимого матрицеобразующих полимеров. Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (рН-зависимый связующий полимер) частично нейтрализован гидроксидом натрия. Однако использование гидроксида натрия в производственных условиях создает ряд проблем: требуется коррозионностойкое оборудование и усиленные меры безопасности при работе со щелочью. В тоже время известно, что замедленного высвобождения действующих веществ из таблетированных форм можно достичь за счет создания пролонгированной матрицы путем введения в состав таблетки только компонентов рН-независимой полимерной структуры.

**Цель.** Разработать рецептуру и технологию получения ЛС пролонгированного действия на основе ранолазина за счет использования матриц на основе рН-независимых полимеров.

**Материал и методы.** Использовали матрицеобразующие полимеры: гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) марок Benecel K4M, Benecel K15M, METHOCEL E10M, METHOCEL K100M, Methollose 90 SH-100000SR, гидроксиэтилцеллюлозу (ГЭЦ) марки Natrosol 250 HHX, гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ) марки Klucel HF. В качестве препарата сравнения использовали оригинальное ЛС «Ранекса» фирмы MENARINI-VON HEYDEN GmbH (Германия).

Лабораторное оборудование: высокоскоростной смеситель-гранулятор SM-5 (Корея), сушильный шкаф Heraus UT-6200 (Германия), лабораторный таблеточный пресс Erweka EP-1 (Германия), установка для гранулирования, сушки и пеллетизации в кипящем слое Innojet Ventilux 2,5 (Италия), Erweka GTB (Германия) – для определения сыпучести, Erweka TAR 120 (Германия) – для определения прочности на истирание, Erweka TBH 225 (Германия) – для определения прочности на сжатие, online-система растворения Erweka DT 800 (Германия) – для проведения теста сравнительной кинетики растворения *in vitro* с оригинальным ЛС в среде 0,1 М HCL (рН 1,2) в течение 24 часов при температуре  $(37 \pm 0,5)$  °С и скорости перемешивания – 100 об/мин. По полученным точкам рассчитывали фактор подобия  $f_2$ .

**Результаты.** В рецептуре лекарственного средства на основе ранолазина использовали рН-независимую гидрофильную матричную систему. Такие системы наиболее широко используются для обеспечения пролонгированного высвобождения в твердых лекарственных формах, так как характеризуются относительной простотой и технологичностью.

Учитывая высокое содержание субстанции в таблетке и ограничение по высоте таблетки, для образования матрицы выбрали концентрацию

пролонгатора – 20 %. Используемые пролонгаторы отличаются не только химической структурой, но и вязкостью.

Так как субстанция ранолазина характеризуется низким значением сыпучести для приготовления опытных образцов таблеток применяли технологию влажного гранулирования. Вспомогательные компоненты подобраны в целях как модификации сыпучести ранолазина, так и для использования технологии влажного гранулирования.

Смесь субстанции ранолазина и рН-независимого полимера увлажняли водой очищенной в смесителе-грануляторе. Для получения гранулята использовали полувлажный метод. Высушенный гранулят опудривали лубрикантом.

На стадии таблетирования подбор усилия прессования осуществляли исходя из оптимального сочетания прочности на сжатие и прочности на истирание. Все образцы таблеток покрыты защитной пленочной оболочкой. Нарботано и исследовано 7 вариантов образцов таблеток ЛС на основе ранолазина на базе различных рН-независимых гидрофильных полимеров (табл. 1).

**Таблица 1.** Свойства полимеров и фактор подобия для исследованных вариантов

ГПМЦ					ГЭЦ	ГПЦ
B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7
Benecel K4M	Methocel E10M	Benecel K15M	Methollos e 90	Methocel K100M	Natrosol 250	Klucel
Вязкость, мПа·с						
4,00	13,93	18,50	106,00	131,49	76,02	35,41
Степень замещения ГПМЦ						
2208	2208	2208	2208	2910	—	—
Гидроксипропильные группы: 4-12 %				7-12 %	—	
Метоксильные группы: 19-24 %				28-30%	—	
Фактор подобия (f2)						
< 50	61,43	< 50	< 50	56,07	< 50	< 50

Два исследуемых варианта (В 2 и В 5) продемонстрировали эквивалентность в тесте сравнительной кинетики растворения *in vitro* в среде с рН 1,2. Максимальное значения фактора подобия ( $f_2 = 61,43$ ) получено для варианта В 2.

Таким образом, на высвобождение ранолазина из исследуемых матриц влияет не только тип эфира целлюлозы, но и вязкость полимера. Для матриц на основе ГПМЦ существенное влияние на высвобождение ранолазина оказывает также степень замещения. Этот показатель указывает на соотношение гидрофильных (гидроксипропильных) и гидрофобных (метоксильных) заместителей, прикрепленных к основной цепи целлюлозы.

**Выводы.** В ходе исследования выявлены закономерности влияния функциональных полимеров и их свойств на высвобождение ранолазина из матриц. Отобрана рецептура ЛС пролонгированного действия на основе

ранолазина с использованием матрицы на основе ГПМЦ марки METHOCCEL E10M, которая продемонстрировала эквивалентность в тесте сравнительной кинетики растворения *in vitro* в среде с pH 1,2 с компараторным препаратом.

**Литература:**

1. Aslam, S. Ranolazine (Renexa) in the treatment of chronic stable angina / S. Aslam, D. Gray // *Advances in therapy*. – 2010. – Vol. 27, № 4. – P. 193–201.
2. Лупанов, В. П. Ранолазин при ишемической болезни сердца / В. П. Лупанов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2012. – Вып. 8, № 1. – С. 103–109.

**ОБНАРУЖЕНИЕ ПРИМЕСИ 4 ДИМЕТИЛАМИНО-1,5-ДИМЕТИЛ-2-ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО-3Н-ПИРАЗОЛ-3-ОНА В МЕТАМИЗОЛЕ НАТРИЯ С ПОМОЩЬЮ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

*Куликов В.А., Абраменко Л.Л.*

УО «Витебский государственный медицинский университет»

**Актуальность.** Одной из актуальных задач фармацевтического анализа является разработка и совершенствование существующих методов анализа лекарственных средств. Учитывая высокую чувствительность и разделяющую способность хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ), данный метод был использован с целью обнаружения примеси 4-диметиламино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он (амидопирин) в метамизоле натрия с применением нетоксичных систем растворителей. Это обусловлено тем, что существующие методики ТСХ основаны на использовании систем растворителей, содержащих токсичные вещества (ацетон, бензол, метанол, бутанол и др.) [1].

**Цель.** Разработать методику ТСХ для обнаружения примеси 4-диметиламино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она (амидопирин) в метамизоле натрия с использованием нетоксичных систем растворителей.

**Материал и методы.** Исходя из физико-химических свойств анализируемых веществ, выбор сорбента и систем растворителей основывался на возможности использования взаимодействия между сорбентом и разделяемыми веществами, а также между последними и растворителями, с целью их разделения и идентификации. В качестве сорбента использовали силикагель, а исследование проводили на пластинках «Силуфол» размером 5x15 см.

На стартовую линию хроматографической пластинки в виде точки наносят 0,01-0,02 мл 0,01%-ых растворов исследуемых веществ. Пластинку с нанесенными пробами высушивают в сушильном шкафу при 100<sup>0</sup> С, затем помещают в камеру, предварительно насыщенную парами растворителей и